



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 215 357
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 86111973.3

(51) Int. Cl.⁴: **A61K 45/06**, **A61K 31/40**,
A61K 31/635,
/(A61K31/635,31:40)

(72) Anmeldetag: 29.08.86

(32) Priorität: 09.09.85 DE 3532036

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.03.87 Patentblatt 87/13

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72) Erfinder: **Becker, Reinhard, Dr.**
Adelheidstrasse 101
D-6200 Wiesbaden(DE)
Erfinder: **Gelger, Rolf, Prof.Dr.**
Heinrich-Bleicher-Strasse 33
D-6000 Frankfurt am Main 50(DE)
Erfinder: **Hennig, Rainer, Dr.**
Rotenhofstrasse 31
D-6234 Harttshelm am Main(DE)
Erfinder: **Teetz, Volker, Dr.**
An der Tann 20
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)
Erfinder: **Urbach, Hansjörg, Dr.**
Le Lavandoustrasse 41
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)

(54) **Pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung des Bluthochdrucks.**

(57) Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung aus einem Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor und einem Schleifendiuretikum, ein aus diesen Komponenten bestehendes Erzeugnis sowie deren Verwendung bei der Behandlung des Bluthochdrucks.

EP 0 215 357 A2

Pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung des Bluthochdrucks

Bekanntermaßen kann mit Hemmstoffen des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Inhibitoren), wie Captopril oder Enalapril, der Bluthochdruck bei essentiellen Hypertonikern gesenkt werden (Therapiewoche 29 [1979] 7746; Lancet 2 [1981] 543-546). Ein bestimmter Prozentsatz essentieller Hypertoniker spricht jedoch auf solche Stoffe nicht an (Drug Devel. Eval. 4 [1980] 82-91).

Es ist bekannt, daß die antihypertensive Wirkung von Enalapril oder Captopril durch Zusatz diuretisch wirksamer Mengen eines Diuretikums von Thiazid-Typ oder analogen Verbindungen verstärkt wird (Brunner et al., Clin. Exp. Hypertension 2 [1980] 639-657; McGregor et al., Br. Med. J. 284 [1982] 693-696). Als Grund für diesen Effekt wird allgemein angenommen, daß das Diuretikum über einen Salz- und Volumenverlust das Renin-Angiotensin-System stimuliert (P. J. S. Chin et al., J. Pharm. Pharmacol. 37 [1985] 105).

In Arzneim.-Forsch./Drug Res. 34 (III) [1984] 1417-1425 wird über Untersuchungen zur kardiovaskulären Wirkung von 2-[N-[(S)-1-Carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-(1S, 3S, 5S)-2-azabicyclo-

[3.3.0]octan-3-carbonsäure ("Ramiprilat") berichtet. Dabei wurden Tiere zum Zwecke der Natriumverarmung mehrere Tage mit Furosemid oder Piretanid vorbehandelt.

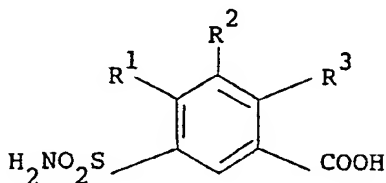
Wir haben nun überraschenderweise gefunden, daß ACE-Inhibitoren in Kombination mit Schleifendiuretika in niedriger Dosierung blutdrucksenkend wirksam sind.

Die Erfindung betrifft daher pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend

a) einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor oder dessen physiologisch verträgliches Salz und

b) ein Schleifendiuretikum oder dessen physiologisch verträgliches Salz.

Zu den Schleifendiuretika im Sinne der vorliegenden Erfindung gehören beispielsweise Furosemid, Bumetanid, Etacrynsäure, Etozolol und Piretanid. Wie aus dem Namen hervorgeht, liegt der Haptangriffspunkt dieser kurz, aber intensiv wirksamen Diuretika an der Henleschen Schleife (vgl. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 4. Auflage, Stuttgart 1981, Seiten 486 und 487). Als solche kommen insbesondere Verbindungen der Formel I in Betracht,



(I)

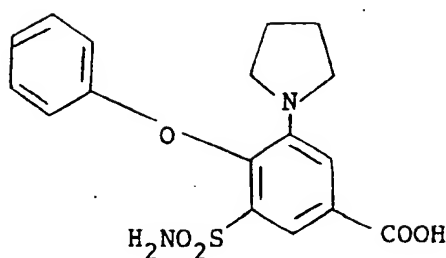
in welcher

R¹ Chlor oder Phenoxy,

R² Wasserstoff, Pyrrolidino oder n-Butylamino und

R³ Wasserstoff oder 2-Furylmethylamino bedeuten.

Besonders bevorzugt ist Piretanid (s. Formel II).

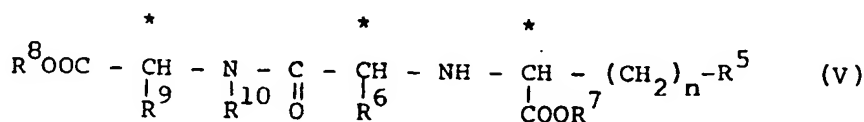


(II)

Geeignete ACE-Inhibitoren sind beispielsweise beschrieben in US-Patent 4 129 571, US-Patent 4 154 960, US-Patent 4 374 829, EP-A-79522, EP-A-79022, EP-A-49658, EP-A-51301, US-Patent 4 454

292, US-Patent 4 374 847, EP-A-72352, US-Patent 4 350 704, EP-A-50800, EP-A-46953, US-Patent 4 344 949, EP-A-84164, US-Patent 4 470 972, EP-A-65301 und EP-A-52991.

Ein Großteil der aus den vorstehenden Druckschriften bekannten ACE-Inhibitoren läßt sich durch die allgemeine Formel V beschreiben,



in welcher

$n = 1$ oder 2 ist,

$R^8 =$ Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit $1-8$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit $3-9$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit $6-12$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit $7-14$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit $7-14$ C-Atomen,

einen Rest OR^8 oder SR^8 , worin

R^8 für einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit $1-4$ C-Atomen, für einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit $6-12$ C-Atomen oder einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit $5-12$ Ringatomen steht,

R^8 Wasserstoff,

einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit $1-6$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit $3-9$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclisch-aliphatischen Rest mit $4-13$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit $6-12$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit $7-16$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten heteroaromatischen Rest mit $5-12$ Ringatomen oder

die erforderlichenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure bedeuten,

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Rest mit $1-6$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten alicyclischen Rest mit $3-9$ C-Atomen,

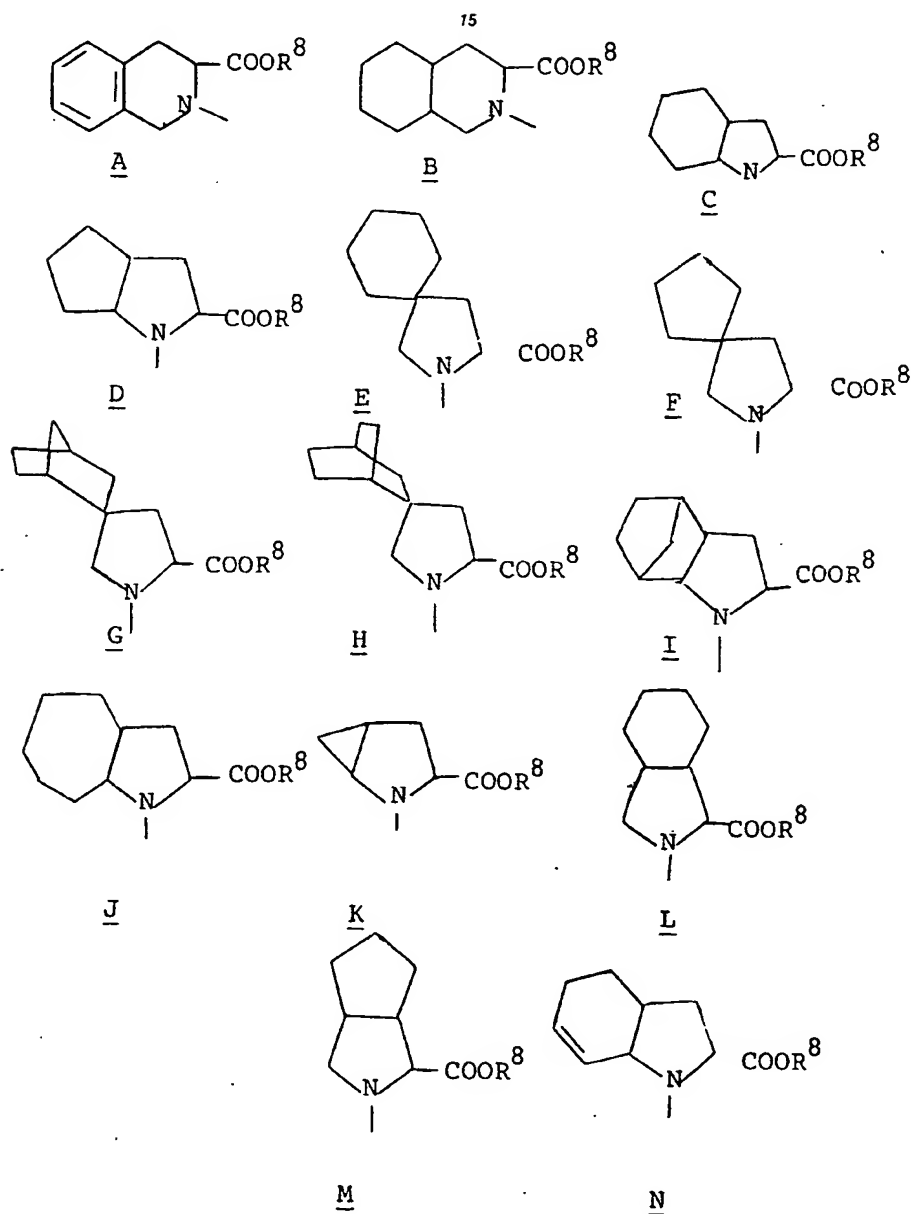
einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Rest mit $6-12$ C-Atomen,

einen gegebenenfalls substituierten araliphatischen Rest mit 7-16 C-Atomen bedeuten und

R⁹ und R¹⁰ zusammen mit den sie tragenden Atomen ein heterocyclisches, mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem mit 3 bis 15 C-Atomen bilden, wobei als solche Ringsysteme kommen insbesondere jene aus der folgenden Gruppe in Betracht:

Tetrahydroisochinolin (A); Decahydroisochinolin (B); Octahydroindol (C); Octahydrocyclopenta[b]pyrrol (D); 2-Azaspiro[4.5]decan (E); 2-Azaspiro[4.4]nonan (F); Spiro[bicyclo[2.2.1]heptan]-2,3-

pyrrolidin (G); Spiro[bicyclo[2.2.2]octan]-2,3-pyrrolidin (H); 2-Azatricyclo[4.3.0,1^{6,9}]decan (I); Decahydrocyclohepta[b]pyrrol (J); Octahydroisindol (K); Octahydrocyclopenta[c]pyrrol (L); 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol (M); 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan (N); die alle gegebenenfalls substituiert sein können. Bevorzugt sind jedoch die unsubstituierten Systeme, welche die folgenden Strukturformeln aufweisen.



Bei den Verbindungen, die mehrere chirale Atome besitzen, kommen alle möglichen Diastereomere als Racemate oder Enantiomere, oder Gemische verschiedener Diastereomere in Betracht. Bevorzugt ist die S-Konfiguration der mit einem Stern markierten C-Atome.

Gut geeignet sind z.B. ACE-Inhibitoren der Formel V, in der

$n = 1$ oder 2 ist

$R^1 =$ Wasserstoff,

Alkyl mit 1 -8 C-Atomen,

Alkenyl mit 2 -6 C-Atomen,

Cycloalkyl mit 3 -9 C-Atomen,

Aryl mit 6 -12 C-Atomen,

das durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkanoylamino, Methylendioxy, Carboxy, Cyano und/oder Sulfamoyl, mono-, di-oder trisubstituiert sein kann,

Alkoxy mit 1 -4 C-Atomen,

Aryloxy mit 6 -12 C-Atomen,

das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,

mono-bzw. bicyclisches Heteroaryloxy mit 5 -7 bzw. 8 -10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel-oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoff darstellen,

das wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,

Amino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Alkanoylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Aroylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxycarbonylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl,

Guanidino-(C₁-C₄)-alkyl,

Imidazolyl, Indolyl,

5 (C₁-C₄)-Alkylthio,

(C₁-C₄)-Alkylthio-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Arylthio-(C₁-C₄)-alkyl,

10

das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben, substituiert sein kann,

(C₁-C₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylthio,

15

das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,

Carboxy-(C₁-C₄)-alkyl,

20

Carboxy, Carbamoyl,

Carbamoyl-(C₁-C₄)-alkyl,

25

(C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-(C₁-C₄)-alkyl,

(C₁-C₄)-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl,

30

das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann oder

(C₁-C₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxy,

35

das im Arylteil wie oben bei Aryl beschrieben substituiert sein kann,

R^1 Wasserstoff,

Alkyl mit 1 -6 C-Atomen,

40

Alkenyl mit 2 -6 C-Atomen,

Alkynyl mit 2 -6 C-Atomen,

45

Cycloalkyl mit 3 -9 C-Atomen,

Cycloalkenyl mit 5 -9 C-Atomen,

(C₂-C₄)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,

50

(C₂-C₄)-Cycloalkenyl-(C₁-C₄)-alkyl,

gegebenenfalls teilhydriertes Aryl mit 6 -12 C-Atomen,

55

das wie oben bei R beschrieben substituiert sein kann,

(C₁-C₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl oder (C₁-C₄)-Aroyl-(C₁-C₄)-alkyl

oder C_2 -alkyl

die beide wie das vorstehende Aryl substituiert sein können

mono-bzw. bicyclisches, gegebenenfalls teilhydriertes Heteroaryl mit 5 -7 bzw. 8 -10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel-oder Sauerstoffatome und/oder 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen,

das wie das vorstehende Aryl substituiert sein kann oder

die gegebenenfalls geschützte Seitenkette einer natürlich vorkommenden α -Aminosäure R^6 -CH-(NH₂)-COOH bedeuten,

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,

Alkyl mit 1 -6 C-Atomen,

Alkenyl mit 2 -6 C-Atomen,

Di-(C_1 - C_4)-alkylamino-(C_1 - C_4)-alkyl,

(C_1 - C_5)-Alkanoyloxy-(C_1 - C_4)-alkyl,

(C_1 - C_6)-Alkoxy-carbonyloxy-(C_1 - C_4)-alkyl,

(C_7 - C_{10})-Aroyloxy-(C_1 - C_4)-alkyl,

(C_6 - C_{12})-Aryloxy-carbonyloxy-(C_1 - C_4)-alkyl,

Aryl mit 6 -12 C-Atomen,

(C_6 - C_{12})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkyl,

(C_3 - C_6)-Cycloalkyl oder

(C_7 - C_8)-Cycloalkyl-(C_1 - C_4)-alkyl

bedeuten und

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, bevorzugt solche ACE-Inhibitoren der Formel V, in der

$n = 1$ oder 2 ist,

R^5 (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_7 - C_8)-Alkenyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, Amino-(C_1 - C_4)-alkyl, (C_7 - C_8)-Acylamino-(C_1 - C_4)-alkyl,

(C_7 - C_{12})-Aroylamino-(C_1 - C_4)-alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonylamino-(C_1 - C_4)-alkyl, (C_6 - C_{12})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkoxy-carbonylamino-(C_1 - C_4)-alkyl, (C_6 - C_{12})-Aryl, das durch (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C_1 - C_4)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_4)-alkylamino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, oder 3-Indolyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Cyclohexyl, tert. Butoxycarbonylamino(C_1 - C_4)-alkyl,

10 Benzoyloxycarbonylamino-(C_1 - C_4)-alkyl oder Phenyl, das durch Phenyl, (C_7 - C_8)-Alkyl, (C_7 oder C_8)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C_1 - C_4)-Alkylamino, Di-(C_1 - C_4)-alkylamino, Nitro und/oder Methylendioxy mono- oder disubstituiert oder im Falle von Methoxy, trisubstituiert sein kann, bedeutet,

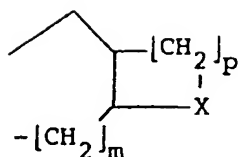
R^6 Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, (C_1 - C_4)-Acylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, (C_7 - C_8)-Alkenyl, - (C_3 - C_6)-Cycloalkyl, (C_3 - C_6)-Cycloalkenyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl-(C_1 - C_4)-alkyl, (C_6 - C_{12})-Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_7 oder C_8)-Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, (C_6 - C_{12})-Aryl-(C_1 bis C_4)-alkyl oder (C_7 - C_{12})-Aroyl-(C_1 - C_4)-alkyl, die beide wie vorstehend definiert im Arylrest substituiert sein können, ein mono-bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel-oder Sauerstoffatome und/oder bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden, gegebenenfalls geschützten α -Aminosäure, insbesondere aber Wasserstoff, (C_1 - C_2)-Alkyl, (C_2 oder C_3)-Alkenyl, die gegebenenfalls geschützte Seitenkette von Lysin, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Ethoxybenzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder Benzoylmethyl bedeutet,

R^7 und R^8 gleiche oder verschiedene Reste Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_7 - C_8)-Alkenyl oder (C_6 - C_{12})-Aryl-(C_1 - C_4)-alkyl, insbesondere aber Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder Benzyl bedeuten und

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, insbesondere solche ACE-Inhibitoren der Formel V, in welcher $n = 2$ ist, $R^9 =$ Phenyl, $R^{10} =$ Methyl,

R^7 und R^8 gleiche oder verschiedene (C_1 - C_4)-Alkylreste oder (C_7 - C_{12})-Arylreste wie Benzyl oder Nitrobenzyl bedeuten und

R^9 und R^{10} zusammen für einen Rest der Formel



steht, worin $m = 0$ oder 1 , $p = 0$, 1 oder 2 und $X = -CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ bedeuten, wobei ein mit X gebildeter 6-Ring auch ein Benzolring sein kann.

Unter Aryl ist hier wie im folgenden vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl zu verstehen. Entsprechendes gilt für von Aryl abgeleitete Reste wie Aryloxy, Arylthio. Unter Aroyl wird insbesondere Benzoyl verstanden. Aliphatische Reste können geradkettig oder verzweigt sein.

Unter einem mono-bzw. bicyclischen Heterocyclus-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome Schwefel oder Sauerstoffatome und/oder wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen, wird beispielsweise Thienyl, Benzo[b]thienyl, Furyl, Pyranyl, Benzofuryl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indazolyl, Isoindolyl, Indolyl, Purinyl, Chinolizinyll, Isochinolinyll, Phthalazinyl, Naphthyridinyl, Chinoxalinyll, Chinazolyl, Cinnolinyll, Pteridinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl oder Isothiazolyl, verstanden. Diese Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Natürlich vorkommende α -Aminosäuren sind z.B. in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XV/1 und XV/2 beschrieben.

Falls R' für eine Seitenkette einer geschützten

10

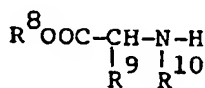
natürlich vorkommenden α -Aminosäure steht, wie z.B. geschütztes Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn, Cit, Tyr, Trp, His oder Hyp, sind als Schutzgruppen in der Peptidchemie üblichen Gruppen bevorzugt (vgl. Houben-Weyl, Bd. XV/1 und XV/2). Im Falle, daß R' die geschützte Lysin-Seitenkette bedeutet, werden die bekannten AminoSchutzgruppen insbesondere aber Z, Boc oder (C_1-C_4) -Alkanoyl bevorzugt. Als O-Schutzgruppen für Tyrosin kommen bevorzugt (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl in Frage.

ACE-Inhibitoren der Formel V lassen sich herstellen, indem man ihre Fragmente in einem geeigneten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder eines Kupplungshilfsmittels miteinander umsetzt, gegebenenfalls intermediär entstehende ungesättigte Verbindungen, wie Schiff'sche Basen reduziert und zum Schutz reaktiver Gruppen temporär eingefügten Schutzgruppen abspaltet und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

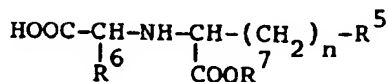
In der genannten Weise kann man Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel VII umsetzen.

35

40



(VI)



(VII)

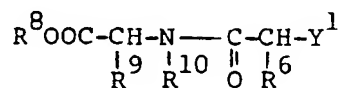
Die Umsetzung dieser Verbindungen kann beispielsweise in Analogie zu bekannten Peptidkupplungsverfahren in Gegenwart von Kupplungshilfsmitteln, wie Carbodiimiden (z.B. Dicyclohexylcarbodiimid), Diphenylphosphorylazid, Alkanphosphorsäureanhydriden, Dialkylphosphinsäureanhydriden oder N,N-Succinimidylcarbonat in CH_3CN . Aminogruppen in Verbindungen der

50

Formel VI können mit Tetraethyldiphosphit aktiviert werden. Die Verbindungen der Formel VII können in Aktivester (z.B. mit 1-Hydroxybenzotriazol), gemischte Anhydride (z.B. mit Chlorameisensäureestern), Azide oder Carbodiimid-Derivate überführt und damit aktiviert werden (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band 1, New York 1965, Seiten 76-136).

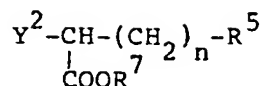
55

Ebenso lassen sich auch Verbindungen der Formel VII' mit Verbindungen der Formel VIII unter Bildung von Verbindungen der Formel V umsetzen,



(VII')

5

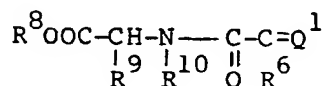


(VIII)

worin entweder Y' für Amino und Y² für eine Abgangsgruppe oder Y' für eine Abgangsgruppe und Y² für Amino stehen. Geeignete Abgangsgruppen sind z.B. Cl, Br, J, Alkylsulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy.

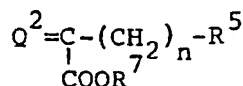
Alkylierungen dieser Art führt man zweckmäßigerweise in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base durch.

Des weiteren lassen sich Verbindungen der Formel IX mit Verbindungen der Formel X kondensieren,



(IX)

30

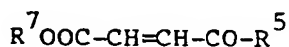


(X)

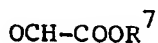
worin entweder Q' für Amino + Wasserstoff und Q² für Oxo steht oder Q' für Oxo und Q² für Amino + Wasserstoff steht. Die Kondensation wird zweckmäßigerweise in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkohol, in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie NaBH₄CN, durchgeführt, wobei Verbindungen der Formel V direkt erhalten werden. Man kann aber auch die als Zwischenprodukte entstehenden Schiff'schen Basen oder Enamine gegebenenfalls

nach vorheriger Isolierung unter Bildung von Verbindungen der Formel V reduzieren, beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Übergangmetallkatalysators.

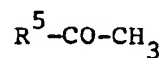
Schließlich führt auch die Umsetzung von Verbindungen der Formel IX (Q' = H + NH₂) mit Verbindungen der Formel XI oder deren Umsetzung mit Verbindungen der Formeln XII und XIII zu Verbindungen der Formel V (n=2),



(XI)



(XII)



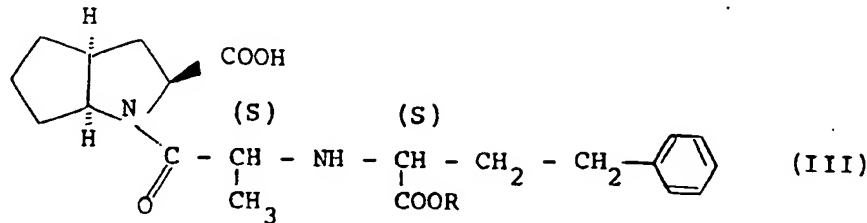
(XIII)

wobei intermediär entstehende Schiff'sche Basen reduziert und eine Carbonylgruppe reduktiv in Methylen überführt werden.

In den oben genannten Formeln VI -XIII sind R^1 - R^{10} und n wie in Formel V definiert. Temporär zum Schutz nicht an der Reaktion beteiligter reaktiver Gruppen eingeführte Schutzgruppen werden nach beendeter Reaktion in an sich bekannter Weise abgespalten (vgl. Schröder, Lübke, loc cit., Seiten 1 -75 und 246-270).

Vorteilhaft sind oral wirksame ACE-Inhibitoren, wie z.B. Ramipril, Enalapril, Captopril, Lisinopril, Perindopril, Cilazapril, RHC 3659, CGS 13945, CGS 13928C, CGS 14824A, CI-906, SCH 31846, Zofenopril, Fosenopril, Alacepril und andere. Oral wirksame ACE-Inhibitoren sind beispielsweise in Brunner et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 7 (suppl. I) [1985] S2-S11 beschrieben.

Bevorzugt sind die aus der EP-A-79022 bekannten ACE-Inhibitoren der Formel III

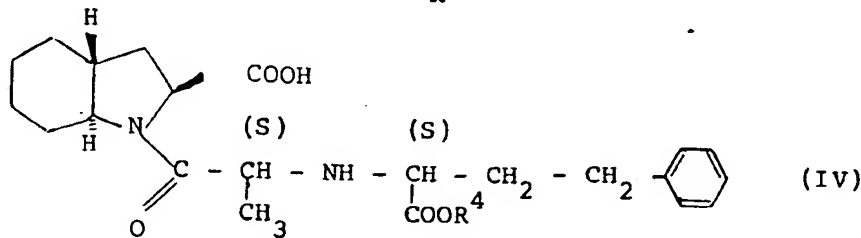


in welcher

R Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl bedeutet,

insbesondere die Verbindung der Formel III, worin R = Ethyl bedeutet (Ramipril).

Weiterhin bevorzugt sind die aus der EP-A-84164 bekannten ACE-Inhibitoren der Formel IV



in welcher

R^1 Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Benzyl bedeutet, insbesondere die Verbindung der Formel IV,

worin R^1 = Ethyl bedeutet.

Bevorzugte erfindungsgemäße Zubereitungen sind somit solche, die eine Verbindung der Formel IV mit R^1 = Ethyl zusammen mit Piretanid oder Furosemid enthalten, insbesondere aber solche, die Ramipril zusammen mit Piretanid und die Ramipril zusammen mit Furosemid enthalten.

Die Kombination von ACE-Inhibitoren und Schleifendiuretika wirkt stark und anhaltend blutdrucksenkend und kann daher zur Behandlung von Bluthochdruck verschiedener Genese eingesetzt werden. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß die Wirkungen der beiden Kompo-

nen sich nicht additiv verhalten; es wird vielmehr ein synergistischer Effekt beobachtet. An der spontan hypertonen Ratte führen in der Kombination bereits Dosen eines ACE-Inhibitors wie Ramipril zu einer Blutdrucksenkung, die allein ohne Wirkung sind, wenn man sie mit Dosen eines Schleifendiuretikums wie Piretanid kombiniert, die alleine keine diuretische Wirkung haben (subdiuretische Dosen). Dies zeigt, daß Schleifendiuretika, insbesondere Verbindungen der o. g. Formel I, das Renin-Angiotensin-System zu stimulieren vermögen, ohne eine diuretische und saluretische Wirkung zu zeigen. Ein solcher Effekt wird mit Verbindungen vom Typ des Hydrochlorothiazids nicht erreicht.

Aus den genannten Gründen ist die erfindungsgemäße Zubereitung den Einzelkomponenten in der Behandlung des Bluthochdrucks überlegen, da sie es erlaubt, geringere Dosierungen der Komponenten zuzuführen, und damit eventuelle toxikologische Probleme zu verringern.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer solchen Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor oder dessen physiologisch verträgliches Salz und

b) ein Schleifendiuretikum oder dessen physiologisch verträgliches Salz zusammen mit physiologisch annehmbaren Trägern und gegebenenfalls weiteren Hilfs- oder Zusatzstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die Erfindung betrifft weiterhin ganz allgemein Erzeugnisse, enthaltend

a) einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor oder dessen physiologisch verträgliches Salz und

b) ein Schleifendiuretikum oder dessen physiologisch verträgliches Salz, vorzugsweise in einer subdiuretischen Dosis, als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung des Bluthochdrucks.

Das Gewichts-Verhältnis ACE-Inhibitor: Schleifendiuretikum in den genannten Zubereitungen und Erzeugnissen bewegt sich, je nach Aktivität der Wirkstoffe, vorzugsweise zwischen 10 : 1 und 1 : 500. Für Ramipril (=A) + Piretanid (=B) z.B. bewegt sich A : B vorzugsweise zwischen 4 : 1 und 1 : 10, insbesondere zwischen 2 : 1 und 1 : 3. Demgegenüber ist bei Ramipril (=A) + Furosemid (=C) das Verhältnis A : C bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 200, insbesondere 1 : 4 bis 1 : 40.

Die Schleifendiuretika der Formel I bilden auf Grund ihres pK_a -Wertes (pK_a von Furosemid: 3,8) Salze mit ACE-Inhibitoren der Formel V, wobei die Verbindung der Formel I in ihr Kation übergeht unter Protonierung der zu CHR^4 benachbarten NH -Funktion in die Verbindung der Formel V. Falls die Verbindung der Formel V (R^7 und/oder $R^8 = H$) als Zwitterion vorliegt, wird eine Carboxylat-Funktion protoniert.

Die Erfindung betrifft daher auch ein Salz eines Schleifendiuretikums der Formel I mit einem ACE-Inhibitor sowie pharmazeutische Zubereitungen und Erzeugnisse, die ein solches Salz einer Verbindung der Formel V enthalten. Falls erforderlich können die genannten Zubereitungen und Erzeugnisse zusätzlich ein Schleifendiuretikum der Formel I in freier Form oder dessen physiologisch verträgliches Salz oder einen ACE-Inhibitor in freier Form oder dessen physiologisch verträgliches Salz enthalten.

Bevorzugt sind Salze von Verbindungen der Formel I mit Verbindungen der Formel III oder IV, insbesondere solche von Piretanid oder Furosemid mit Ramipril oder einer Verbindung der Formel IV mit $R^1 = \text{Ethyl}$.

Man stellt die Salze von Verbindungen der Formel I mit Verbindungen der Formel V her, indem man stöchiometrische Mengen der Reaktionspartner in einem geeigneten Lösungsmittel auflöst und durch Einengen, Abkühlen oder Zugabe eines weiteren Lösungsmittels, in dem die Salze weniger löslich sind, diese in fester Form abscheidet. Die Salze können in der oben beschriebenen Weise zu Zubereitungen oder Erzeugnissen verarbeitet werden.

Die Dosen des ACE-Inhibitors und des Schleifendiuretikums in den erfindungsgemäßen Zubereitungen bzw. Erzeugnissen werden vorzugsweise jeweils so gewählt, daß der ACE-Inhibitor und/oder das Schleifendiuretikum für sich allein noch keine oder keine volle Wirkung zeigen würde(n). So genügt bei den Schleifendiuretika schon eine Dosis, die weit unterhalb des ED_{50} -Werts, etwa bei seiner diuretischen Schwellendosis liegt. ACE-Inhibitoren als Komponenten können bereits in Dosen eingesetzt werden, die etwa bei der minimalen, für eine Plasma-ACE-Hemmung ausreichenden Dosis liegen (Bestimmung siehe: Metzger et al., *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.* **34** (III), 1402, 1403); sie können damit unterhalb solcher liegen, die für eine akut blutdrucksenkende Wirkung bei Anwendung eines ACE-Hemmers allein erforderlich sind.

Bei der erfindungsgemäßen Anwendung bei Säugern, vorzugsweise beim Menschen, bewegen sich beispielsweise die Dosen eines ACE-Inhibitors der o. g. Formel III bzw. IV im Bereich von 0,05 bis 2 mg/kg/Tag und die eines Schleifendiuretikums der o. g. Formel I im Bereich von 0,2 bis 25 mg/kg/Tag.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen bzw. Erzeugnisse können parenteral oder oral verabreicht werden. Bevorzugt ist die orale Applikationsform.

Die pharmakologisch verwendbaren Kombinationen der vorliegenden Erfindung und ihre Salze können zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanzen zusammen mit Trägerstoffen enthalten und die sich zur enteralen und parenteralen Verabreichung eignen. Vorzugsweise verwendet werden Tabletten oder Gelatinekapseln, welche die Wirkstoffe zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Lactose, Dextrose, Rohrzucker, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycerin und Gleitmitteln wie Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol enthalten. Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel wie

Magnesiumaluminiumsilicat, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und, falls benötigt, Farbstoff, Geschmacksstoffe und Süßmittel.

Injizierbare Lösungen sind vorzugsweise isotonische wäßrige Lösungen oder Suspensionen, die sterilisiert sein können und Hilfsstoffe wie Konservier-, Stabilisierungs-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffersubstanzen enthalten können.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- und Dragierverfahren, hergestellt und enthalten 0,1 % bis etwa 75 %, bevorzugt etwa 1 % bis etwa 50 % der Wirkstoffe.

Dabei werden die Wirkstoffe zusammen mit den oben genannten Hilfs- und Zusatzstoffen in einer Mischvorrichtung bei 5 - 50°C vermischt oder gelöst und dann beispielsweise zu Tabletten verpreßt oder in Gelatinekapseln oder Ampullen abgefüllt.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne daß diese darauf beschränkt wäre.

Beispiel 1

Wirkung der Kombination von Ramipril (= A) und Piretanid (= B) an der spontan hypertensiven Ratte

10 spontan hypertensive Ratten (Wistar-Kyoto) wurden instrumentiert und während der Versuche in Stoffwechselkäfigen gehalten. Ramipril (= A) (1 mg/kg) und Piretanid (= B) (1,2 und 16 mg/kg) werden in Tylose oral mit Magensonde verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt nur Tylose. Die ausgeschiedene Urinmenge nach 5 Stunden, die Natriumausscheidung nach 5 Stunden sowie der arterielle Mitteldruck wurden bestimmt.

Tabelle 1 Urinausscheidung über 5 Stunden

		Urinmenge ($\mu\text{l}/100\text{g}\cdot 5\text{h}$)
Tylose	(1 ml/kg)	460 \pm 65
A	(1 mg/kg)	760 \pm 185
B	(1 mg/kg)	900 \pm 180
B	(2 mg/kg)	1470 \pm 140
B	(16 mg/kg)	3520 \pm 405
A (1 mg/kg) + B (1 mg/kg)		1100 \pm 145
A (1 mg/kg) + B (2 mg/kg)		1545 \pm 130
A (1 mg/kg) + B (16 mg/kg)		3590 \pm 285

Tabelle 2 Natriumausscheidung über 5 Stunden

		$m_{\text{Na}} (\bar{x} \pm \text{SD} \pm \text{SEM}) (\text{mmol}/150\text{g}\cdot 5\text{h})$
Tylose	(1 ml/kg)	0,021 \pm 0,0009 \pm 0,003
A	(1 mg/kg)	0,080 \pm 0,049 \pm 0,016
B	(1 mg/kg)	0,082 \pm 0,057 \pm 0,021
B	(2 mg/kg)	0,156 \pm 0,063 \pm 0,022
B	(16 mg/kg)	0,462 \pm 0,146 \pm 0,052
A (1 mg/kg) + B (1 mg/kg)		0,157 \pm 0,050 \pm 0,321
A (1 mg/kg) + B (2 mg/kg)		0,158 \pm 0,033 \pm 0,012
A (1 mg/kg) + B (16 mg/kg)		0,513 \pm 0,076 \pm 0,031

In der Abbildung ist der zeitliche Verlauf des mittleren Blutdrucks (MBP_t) in % des Ausgangsblutdrucks (MBP_0) dargestellt. Dabei haben die einzelnen Kurven die folgenden Bedeutungen:

Tylose (1 mg/kg): Kurve h

A (1 mg/kg): Kurve a

B (1 mg/kg): Kurve b

B (2 mg/kg): Kurve c

B (16 mg/kg): Kurve d

A (1 mg/kg) + B (1 mg/kg): Kurve g

A (1 mg/kg) + B (2 mg/kg): Kurve f

A (1 mg/kg) + B (16 mg/kg): Kurve e

Beispiel 2

Herstellung eines oralen Kombinationspräparats aus Ramipril (= A) und Piretanid (= B)

1000 Tabletten, die je 1 mg A und B enthalten, werden mit den folgenden Hilfsmitteln hergestellt:

A 1g

B 1g

Maisstärke 140 g

Gelatine 7,5 g

Mikrokristalline Cellulose 2,5 g

Magnesiumstearat 2,5 g

A und B werden mit einer wäßrigen Gelatine-Lösung gemischt. Die Mischung wird getrocknet und zu einem Granulat vermahlen. Mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat sowie Maisstärke werden mit dem Granulat vermisch. Das entstehende Granulat wird zu 1000 Tabletten gepreßt, wobei jede Tablette je 1 mg A und B enthält.

Beispiel 3

Herstellung eines parenteralen Kombinationspräparats aus Ramipril (= A) und Piretanid (= B)

Die Herstellung einer Injektionslösung zur Behandlung der Hypertonie wird im folgenden beschrieben:

A 0,25 g

B 0,25 g

Methylparaben 5 g

Propylparaben 1 g

Natriumchlorid 25 g

Wasser für Injektion 5 l

A, B, die Konservierungsstoffe und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektion gelöst und mit Wasser für Injektion auf 5 l aufgefüllt. Die Lösung wird steril gefiltert und aseptisch in vorsterilisierte Flaschen gefüllt die mit sterilisierten Gummikappen verschlossen werden. Jede Flasche enthält 5 ml Lösung.

Beispiel 4

Herstellung eines oralen Kombinationspräparats aus Ramipril (= A) und Furosemid (= C)

1000 Tabletten, die 5 mg A und 20 mg C enthalten, wurden mit den folgenden Hilfsmitteln hergestellt:

A 5 g

C 20 g

Maisstärke 140 g

Gelatine 7,5 g

5 Mikrokristalline Cellulose 2,5 g

Magnesiumstearat 2,5 g

10 A und C werden mit einer wäßrigen Gelatine-Lösung gemischt. Die Mischung wird getrocknet und zu einem Granulat vermahlen. Mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat sowie Maisstärke werden mit dem Granulat vermisch. Das entstehende Granulat wird zu 1000 Tabletten gepreßt, wobei jede Tablette 5 mg A und 20 mg C enthält.

15

Beispiel 5

20 Herstellung eines oralen Kombinationspräparats aus Enalapril (= D) und Furosemid (= C)

1000 Tabletten, die 10 mg D und 20 mg C enthalten, werden mit den folgenden Hilfsmitteln hergestellt:

25

D 10 g

C 20 g

30 Maisstärke 140 g

Gelatine 7,5 g

Mikrokristalline Cellulose 2,5 g

35

Magnesiumstearat 2,5 g

40 D und C werden mit einer wäßrigen Gelatine-Lösung gemischt. Die Mischung wird getrocknet und zu einem Granulat vermahlen. Mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat sowie Maisstärke werden mit dem Granulat vermisch. Das entstehende Granulat wird zu 1000 Tabletten gepreßt, wobei jede Tablette 10 mg D und 20 mg C enthält.

45

Beispiel 6

50 In Analogie zu Beispiel 2 werden Tabletten hergestellt, die pro Tablette 4 mg Ramipril und 1 mg Piretanid enthalten.

55

13

Beispiel 7

Zu Analogie zu Beispiel 2 werden Tabletten hergestellt, die pro Tablette 0,5 mg Ramipril und 5 mg Piretanid enthalten.

Beispiel 8

In Analogie zu Beispiel 4 werden Tabletten hergestellt, die pro Tablette 25 mg Ramipril und 30 mg Furosemid enthalten.

Beispiel 9

In Analogie zu Beispiel 4 werden Tabletten hergestellt, die 1 mg Ramipril und 25 mg Furosemid pro Tablette enthalten.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, enthaltend

a) einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor

oder dessen physiologisch verträgliches Salz und

b) ein Schleifendiuretikum oder dessen physiologisch verträgliches Salz, dadurch gekennzeichnet, daß man

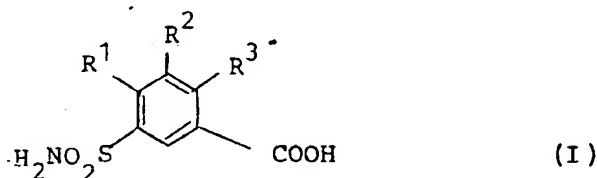
a) einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor oder dessen Salz und

b) ein Schleifendiuretikum oder dessen Salz

zusammen mit einem physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Hilfs- oder Zusatzstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine subdiuretische Dosis des Schleifendiuretikums oder dessen Salzes zusetzt.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Zubereitung herstellt, die ein Schleifendiuretikum der Formel I enthält,



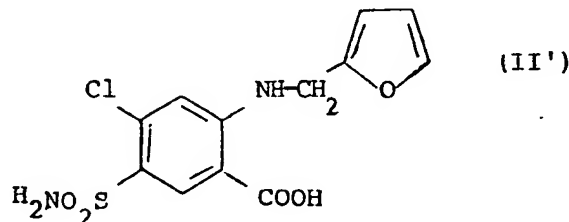
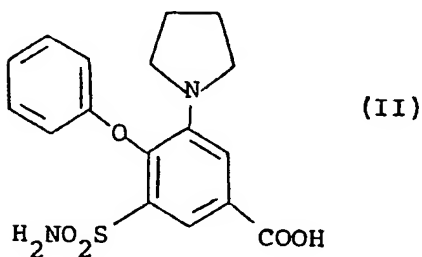
in welcher

R¹ Chlor oder Phenoxy,

R² Wasserstoff, Pyrrolidino oder n-Butylamino und

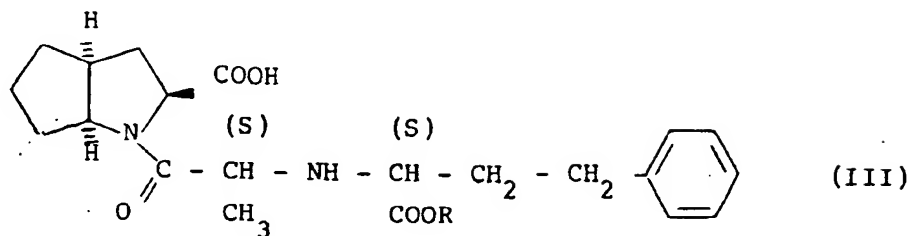
R³ Wasserstoff oder 2-Furylmethylamino bedeuten.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Zubereitung herstellt, die ein Schleifendiuretikum der Formel II oder II' enthält.



5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Zubereitung herstellt, die einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor der Formel III enthält,

5

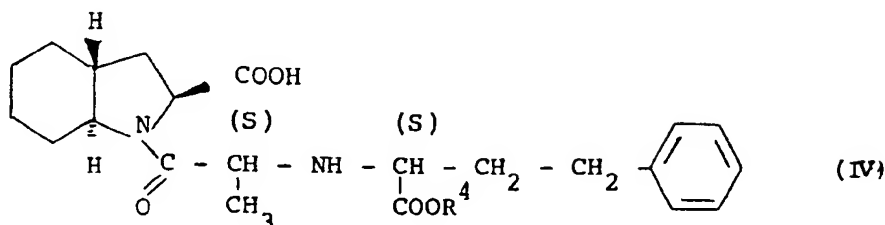


in welcher

R Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl bedeutet,

20

oder die einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor der Formel IV enthält,



in welcher

R' Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Benzyl bedeutet,

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Zubereitung herstellt, die einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor der Formel III oder IV oder dessen physiologisch verträgliches Salz enthält, in welcher R bzw. R' Ethyl bedeutet.

7. Verfahren zur Herstellung eines Erzeugnisses, enthaltend

a) einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor oder dessen verträgliches Salz und

b) ein Schleifendiuretikum oder dessen physiologisch verträgliches Salz

als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung des Bluthochdrucks,

dadurch gekennzeichnet, daß man die beiden Kom-

35

ponenten jeweils zusammen mit einem physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Hilfs- oder Zusatzstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

40

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man das Schleifendiuretikum oder dessen Salz in einer subdiuretischen Dosis zugibt.

45

9. Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man es mit Komponenten, die wie in einem der Ansprüche 3-6 definiert sind, ausführt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Salzes aus

50

a) einem Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor und

b) einem Schleifendiuretikum der Formel I, in der R', R' und R' wie in Anspruch 3 definiert sind,

55

dadurch gekennzeichnet, daß man einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor mit einem Schleifendiuretikum der Formel I umsetzt.

